

16. Osipenko M.F. *Clinical manifestations of vegetative dysfunction in patients with irritated bowel syndrome* / M.F. Osipenko, E.A. Bikbulatova // *Klin Med (Mosk)*. – 2005. – Vol. 83, № 10. – P. 36-40.

17. Wald A. *Irritable bowel syndrome-diarrhoea* / A. Wald // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2012. – № 26(5). – P. 573-580.

18. Wang A.J. *A comparison between Rome III and Rome II criteria in diagnosing irritable bowel syndrome* / A.J. Wang, X.H. Liao, P.J. Hu // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. – 2007. – Vol. 46, № 8. – P. 644-647.

#### Резюме

**Кривуля І.Г.** *Клініко-патогенетична характеристика та оптимізація лікування в амбулаторних умовах синдрому подразненого кишечника, поєданого з нейроциркуляторною дистонією.*

Обстежено 148 хворих на синдром подразненого кишечника (СПК) на тлі нейроциркуляторну дистонію (НЦД) в амбулаторних умовах. Поєднання СПК з НЦД свідчить про механізм так званого взаємообтяження, коли наявність одного захворювання сприяє клінічним проявам супутньої патології, що надалі визначає тактику лікування цієї групи хворих. Встановлено, що в патогенетичному плані застосування сучасних препаратів атоксилу та лінекс форте забезпечує позитивну динаміку клінічних показників у хворих з СПК на тлі НЦД.

**Ключові слова:** синдром подразненого кишечника, нейроциркуляторна дистонія, атоксил, лінекс форте, лікування.

#### Резюме

**Кривуля І.Г.** *Клинико-патогенетическая характеристика и оптимизация лечения в амбулаторных условиях синдрома раздраженного кишечника, на фоне нейроциркуляторной дистонии.*

Обследовано 148 больных синдромом раздраженного кишечника (СРК) на фоне нейроциркуляторной дистонии (НЦД) в амбулаторных условиях. Сочетание СРК с НЦД свидетельствует о механизме так называемого взаимообтяжения, когда наличие одного заболевания способствует клиническим проявлениям сопутствующей патологии, что в дальнейшем определяет тактику лечения этой группы больных. Установлено, что в патогенетическом плане применение современных препаратов атоксила и линекс форте обеспечивает положительную динамику клинических показателей у больных с СРК на фоне НЦД.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, нейроциркуляторная дистония, атоксил, линекс форте, лечение.

#### Summary

**Krivulya I.G.** *Clinico-pathogenetic characteristics, the optimization of treatment and rehabilitation on an outpatient basis for irritable bowel syndrome on the background neurocirculatory dystonia.*

We examined 148 patients with irritable bowel syndrome (IBS) on the background neurocirculatory dystonia (NCD) in an outpatient setting. The combination of IBS on the background on the NCD indicates the mechanism of the so-called weighting when the presence of one disease contributes to the clinical manifestations of comorbidity, which further determines treatment of this group of patients. Found that in terms of the application of modern pathogenic agents atoxil and linex forte provides positive dynamics of clinical parameters in patients with IBS on the background on the NCD.

**Key words:** irritable bowel syndrome, neurocirculatory dystonia, atoxil, linex forte, treatment.

*Рецензент: д.медн., проф. Л.М. Іванова*

УДК 615.454.1:54.061/.062

## ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ГЕЛЮ КЛОТРИМАЗОЛУ

**Н.П. Половко**

*Національний фармацевтичний університет (Харків)*

### Вступ

Широке розповсюдження мікозів серед населення різних вікових груп, тривалий та часто хронічний перебіг захворювання, певна стійкість навіть до найсучасніших методів лікування обумовлюють актуальність пошуку нових антимікотичних субстанцій, розробки та удосконалення технології антимікотичних препаратів [3]. Ефективними протирибковими засобами для зовнішнього застосування є препарати групи азолів (клотримазол, кетоконазол, біфоназол та ін.). Для них характерна висока активність, достатньо високий рівень проникнення у роговий шар епідермісу, відносно низька токсичність, відсутність резистентності [4]. За результатами попередніх досліджень було розроблено склад та технологію лікарського засобу з клотримазолом у формі гелю, основа якого містить карбомер та комплекс гідрофільних неводних розчинників [7]. Одним з етапів впровадження у виробництво лікарських засобів є їх стандартизація, в тому числі визначення умов та терміну зберігання.

Враховуючи вищесказане, **метою** роботи є вивчення фізико-хімічних властивостей гелю та визначення його стабільності в процесі зберігання.

### Матеріали та методи дослідження

Для вивчення стабільності гелю були використані методи фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень у відповідності до вимог ДФУ по загальноприйнятним методикам: опис, рН, однорідність, маса вмісту контейнеру, тощо [3]. Ідентифікацію клотримазолу та пропіленгліколю проводили методом ТШХ по появі на хроматограмах плям, які за положенням та розміром відповідають хроматограмм препаратів порівняння (Rf 0,8 та 0,7 відповідно) [9]. Етанол, гліцерин та ПЕО-400 ідентифікували за якісними реакціями.

Для кількісного визначення клотримазолу використовується цілий ряд методів: титриметричний, ВЕРХ, УФ-спектрофотометрія, тощо [8, 10]. Кількісне визначення клотримазолу проводили після

його попереднього виділення хлороформом титруванням розчином натрію лаурилсульфату до зміни забарвлення хлороформного шару з лимонно-жовтого до помаранчево-рожевого.

Кількісне визначення гідрофільних неводних розчинників – гліцерину, етанолу та пропіленгліколю в розробленому препараті «Клотримазол-гель» проводили методом газової хроматографії [1, 2].

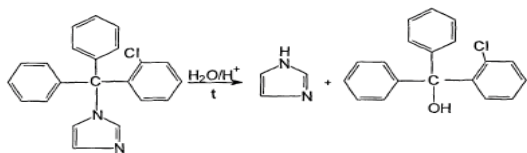
Визначення показників в'язкості, згідно вимог ДФУ, проводили на ротаційному вискозиметрі BROOKFIELD HB DV-II PRO (США) по 20 об/хв. в діапазоні температур від 2 до 40°C [1]. Необхідну температуру забезпечували за допомогою ультратермостата, що входить в комплектацію вискозиметру.

#### Отримані результати та їх обговорення

Для встановлення терміну придатності гелю досліджували його стабільність протягом 27 міс. при зберіганні у тубах з багатошарового полімерного матеріалу при двох температурних режимах (8±15°C та 15±25°C).

Контроль стабільності лікарського препарату проводили за всіма специфічними характеристиками: опис, колір, запах, однорідність, рН, середня маса вмісту контейнеру, ідентифікація та кількісний вміст клотримазолу та допоміжних речовин, мікробіологічна чистота. Крім того визначали показники в'язкості.

Дослідження стабільності якісних та кількісних характеристик гелю в процесі зберігання ґрунтувалось насамперед на залежності властивостей лікарської субстанції та гелевої основи від різноманітних факторів. Молекула клотримазолу здатна руйнуватися у кислому середовищі під впливом температури [5]. Механізм деструкції клотримазолу наведено на рис.1.



Клотримазол Імідазол (о-хлорфеніл) дифенілметанол

Рис. Деструкція клотримазолу у кислому середовищі.

Для визначення оптимальних і критичних умов зберігання препарат витримували протягом 27 місяців при температурах: 2, 10, 15, 25 і 40° С. Визначення стабільності клотримазолу у розробленому препараті проводили при зберіганні за обраних температурних

умов при рН гелю 5, 6 та 7. Значення рН дослідних зразків регулювали необхідною кількістю ТЕА або лимонної кислоти.

Результати досліджень представлені у табл. 1.

Таблиця 1

#### Результати аналізу гелю з клотримазолом в процесі зберігання (P=95%; t=2,78; X; n=5)

Умови досліджень	Вміст клотримазолу перед початком зберігання, мг/г	Вміст клотримазолу по закінченню зберігання, мг/г
2°C, рН 5	10,12±0,06	9,30±0,02
10°C, рН 5	10,12±0,06	9,04±0,08
15°C, рН 5	10,12±0,06	8,87±0,03
25°C, рН 5	10,12±0,06	8,76±0,05
40°C, рН 5	10,12±0,06	8,23±0,04
2°C, рН 6	10,12±0,06	10,03±0,06
10°C, рН 6	10,12±0,06	9,93±0,08
15°C, рН 6	10,12±0,06	9,89±0,12
25°C, рН 6	10,12±0,06	9,97±0,09
40°C, рН 6	10,12±0,06	9,11±0,06
2°C, рН 7	10,12±0,06	10,09±0,06
10°C, рН 7	10,12±0,06	10,08±0,08
15°C, рН 7	10,12±0,06	10,02±0,07
25°C, рН 7	10,12±0,06	9,99±0,14
40°C, рН 7	10,12±0,06	9,90±0,10

Наведені результати свідчать, що при зберіганні зразків безводних гелів клотримазолу з рН 6 та 7 при температурі, що не перевищує 25° С не відбувається значної деструкції клотримазолу і вміст лікарської субстанції при зберіганні протягом терміну придатності становить не менше 95% від початкового. При температурі 40° С відмічається більш значний ступінь деструкції клотримазолу. При рН 5 спостерігається зменшення вмісту клотримазолу в дослідних зразках навіть при низьких температурах зберігання.

Результати реологічних досліджень, наведені у таблиці 2, показали, що розроблений гель протягом 2 років та 3 місяців зберігання є стабільним як колоїдна дисперсна система при температурах від 2° С до 40° С, зміна температури не призводить до суттєвого впливу на в'язкість розробленого гелю.

Якість опрацьованого гелю в процесі зберігання вивчали за фізико-хімічними та фармако-технологічними показниками. Ви-

Таблиця 3  
Результати вивчення стабільності ЛЗ «Клотримазол-гель» у процесі зберігання в тубах по 50,0 г

Найменування показників	Зберігання при температурі +(8±15)°С			Зберігання при температурі +(15±25)°С		
	12 міс.	24 міс.	27 міс.	12 міс.	24 міс.	27 міс.
Опис (безбарвний, прозорий, однорідний за консистенцією зі специфічним запахом шавлії)	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
pH (6,0 - 7,0)	6,70±0,02	6,64±0,06	6,65±0,07	6,70±0,05	6,50±0,08	6,57±0,03
Однорідність	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
Клотримазол	Плями на ТПХ стандарту і досліджуваного зразку співпадають (Rf 0,8)			Плями на ТПХ стандарту і досліджуваного зразку співпадають (Rf 0,8)		
Етанол (з розчинним гідроксиду натрію та йоду)	запах йодоформу			запах йодоформу		
Гліцерин (з борною кислотою)	запах акролейну			запах акролейну		
ПЕО-400 (з кислотою сірчаною розведеною та розчинном хлориду руті)	білий осад			білий осад		
Пропіленгліколь	Плями на ТПХ стандарту і досліджуваного зразку співпадають (Rf 0,7)			Плями на ТПХ стандарту і досліджуваного зразку співпадають (Rf 0,7)		
Клотримазол, мг/г (від 0,95 до 1,05%)	10,02±0,01	10,01±0,02	10,00±0,02	10,01±0,03	10,02±0,02	10,02±0,01
Гліцерин, мг/г (від 31,5 до 38,5%)	350,50±0,20	360,80±0,10	360,70±0,60	370,30±0,40	360,20±0,30	380,30±0,10
Пропіленгліколь, мг/г (від 19,8 до 24,2%)	200,50±0,10	200,80±0,20	210,10±0,20	215,40±0,50	220,10±0,20	230,00±0,00
Етанол, мг/г (від 13,5 до 16,5%)	160,20±0,10	155,20±0,20	150,30±0,10	145,20±0,30	160,00±0,30	145,10±0,30
Мікробіологічна чистота: аеробних бактерій (не більше 10 <sup>2</sup> ), грибів (не більше 10 <sup>2</sup> )	60	80	80	85	70	90
R. aeruginosa, S. Aureus (не допускається)	10	14	12	15	13	17
Enterobacteriaceae (не допускається)	відсутність росту			відсутність росту		
Staphylococcus aureus (не допускається)	відсутність росту			відсутність росту		
Маса вмісту контейнеру, 48,0 г - 52,0 г	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
Показники в'язкості (η, мПа·с)	4100±10	4060±30	4070±30	4060±30	3890±40	3870±20

значення відповідності гелів специфічним показникам проводили протягом 27 місяців зберігання при температурі +(8±15)°С та +(15±25)°С в тубах по 50,0 г [6].

Таблиця 2  
Значення структурної в'язкості гелю клотримазолу в процесі зберігання (P=95%;t=2,78; X; n=5)

T, °C	Значення в'язкості (η, мПа·с) при зберіганні протягом					
	Початк.	6 міс.	12 міс.	18 міс.	24 міс.	27 міс.
2	4300±10	4395±20	4290±35	4295±10	4290±15	4280±20
10	4240±20	4180±30	4190±25	4185±20	4190±15	4210±20
15	4150±10	4180±30	4160±30	4150±30	4170±30	4160±30
25	3800±30	3820±20	3850±10	3800±30	3810±40	3820±20
40	3650±20	3600±40	3610±30	3620±20	3640±10	3600±20

Результати експериментальних досліджень, представлені у табл.3, свідчать, що в процесі зберігання при температурі від 8 до 25° С зразки гелів за органолептичними, фізико-хімічними показниками та мікробіологічною чистотою відповідають вимогам нормативної документації та ДФУ. За результатами аналізу 5 дослідно-промислових серій препарату рН при зберіганні немає тенденції до зменшення або збільшення. При зберіганні показники рН не досягали максимального та мінімального значення, що є особливо важливим для гелю з клотримазолом. Кількісний вміст лікарської субстанції коливається в допустимих межах.

### Висновки

1. Досліджено вплив умов зберігання на стабільність препарату «Клотримазол-гель». Встановлена стабільність фізико-хімічних властивостей гелю під час зберігання у тубах при температурі від 8°С до 25°С.
2. Встановлено термін придатності гелю – 2 роки при зберіганні у полімерних тубах при кімнатній температурі (від 15°С до 25°С).

### Література

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний центр». – [1-е вид.]. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна Фармакопея України. Допов. 1. / Держ. п-во «Науково-експертний центр». – [1-е вид.]. – Харків: РІРЕГ, 2004. – 520 с.
3. Кулага В.В. Грибковые болезни и их осложнения: рук-во для врачей / В.В. Кулага, И.М. Романенко. – Луганск, 2006. – 520 с.
4. Коляденко В.Г. Протигрибкові засоби: сучасне та майбутнє / В.Г. Коляденко, В.В. Короленко, В.В. Бондур // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2004. – № 3 (14). – С. 49–57.



5. Папазова Н.А. Разработка состава и технологии геля клотримазола и геля кетоконазола: дис. ...канд. фармацев. наук: спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / Н.А. Папазова. – СПб., 2004. – 189 с.

6. Половко Н.П. Визначення умов зберігання антимікотичних гелів з похідними імідазолу / Н.П. Половко // Фармацевтична наука: історичні аспекти формування та шляхи вдосконалення: зб. тез. VI Регіональної наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, Луганськ, 29 квіт. 2010 р. – Луганськ, 2010. – С. 43-44.

7. Половко Н.П. Розробка технології та дослідження гелю з клотримазолом / Н.П. Половко, О.Г. Башура // Фармац. часопис. – 2010. – № 1 (10). – С.41-44.

8. Abdel-Moety E.M. Simultaneous determination of Clotrimazole and Betamethasone dipropionate by coupled TLC-Densitometry, HPLC, and Derivative UV-Spectrophotometry / E.M. Abdel-Moety, K.O. Kelani, A.M. Abou-Al Alamein // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2002. – Vol. 10, № 1. – P. 44-53.

9. European Pharmacopoeia. – [6<sup>th</sup>ed.] – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2007. – 3308 p.

10. Valenta S. Analysis of clotrimazole in ointments by high-performance liquid chromatography / S. Valenta, A. Lexer, P. Spiegl // Pharmazie. – 1992. – Vol. 47, № 6. – P.641-642.

#### Резюме

**Половко Н.П.** Вивчення стабільності гелю клотримазолу.

Досліджено кількісний вміст клотримазолу за критичних умов зберігання протягом 27 місяців при температурі від 2 до 40°C та рН від 5 до 7. Проведено вивчення фізико-хімічних властивостей гелю клотримазолу під час зберігання в тубах протягом 27 місяців при температурі +(8÷15)°C та +(15÷25)°C. Встановлено термін придатності гелю - 2 роки при зберіганні від 15°C до 25°C у пластикових тубах.

**Ключові слова:** гель, клотримазол, стабільність, термін придатності.

#### Резюме

**Половко Н.П.** Изучение стабильности геля клотримазола.

Исследовано количественное содержание клотримазола при критических условиях хранения в течение 27 месяцев при температуре от 2 до 40° С и рН от 5 до 7. Проведено изучение физико-химических свойств геля клотримазола при хранении в тубах в течение 27 месяцев при температуре (8 ÷ 15) ° С и (15 ÷ 25) ° С. Установлен срок годности геля при хранении в пластиковых тубах при температуре от 15° С до 25° С - 2 года.

**Ключевые слова:** гель, клотримазол, стабильность, срок годности.

#### Summary

**Polovko N.P.** The study of the stability of the gel clotrimazole.

Investigated the quantitative content of clotrimazole for critical storage of conditions during 27 months by temperatures from 2 to 40° С and a pH of 5 to 7. The study of the physicochemical properties of clotrimazole gel during storage in tubes for 27 months at (8 ÷ 15) ° С and (15 ÷ 25) ° С. Established shelf life of the gel during storage in plastic tubes at a temperature of 15° С to 25° С - 2 years.

**Key words:** gel, clotrimazole, stability and shelf life.

**Рецензент:** д.фарм.н., І.І. Баранова

УДК 616.12-009.72:616.72-002]-056.5-08

## ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ З СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУЖЕННЯ ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ОСТЕОАРТРОЗУ ТА ОЖИРІННЯ

**Ю.В.Тесленко**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (Полтава)

### Вступ

У медицині якість життя (ЯЖ) визначається як «якість життя, пов'язана зі здоров'ям» (в англійській літературі «health - related quality of life»). Вважається, що це - рівень благополуччя і задоволення тими сторонами життя, на які впливає хвороба чи її лікування [3]. Сучасний пацієнт є особливим з точки зору наявності в нього різноманітних за характером та перебігом патологічних станів, що конкурують за своєю прогностичною значимістю та впливом на ЯЖ [1].

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), в тому числі стабільна стенокардія напруження (ССН) як найбільш поширена форма ішемічної хвороби серця (ІХС), а також остеоартроз (ОА) - лідируючі захворювання, що призводять до функціональної недостатності та втрати працездатності у дорослого населення [2,4,7]. В свою чергу ожиріння є первинним фактором ризику для розвитку та прогресування як ССЗ, так і ОА [5,6].

Враховуючи вище зазначене можна стверджувати, що проведення оцінки ЯЖ у пацієнтів з коморбідними захворюваннями має важливе значення, так як обумовлює не лише визначення стану пацієнтів, а й вибір тактики лікування, спрямованої на покращення прогнозу.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини) ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» за темою «Роль запалення в патогенезі коронарних і некоронарних захворювань серця та розробка методів патогенетичної терапії» (№ держреєстрації 0107U004808).

**Мета** - вивчення особливостей показників ЯЖ у пацієнтів з ССН протягом лікування на фоні комбінованої терапії ОА та ожиріння.